



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. XARELTO – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Nous poursuivons la Commission en respectant l'ordre du jour avec XARELTO.

■■■■■ est chef de projet, et les rapporteurs sont M. Daubert et M. Gueyffier.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné doit quitter la salle.

■■■■■, **pour la HAS.-** Vous voyez aujourd'hui le dossier XARELTO 2,5 mg, un anticoagulant oral direct à base de rivaroxaban, des laboratoires Bayer dans le cadre d'une demande d'inscription dans l'indication suivante : XARELTO 2,5 mg, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique, est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

Pour le contexte, le dosage n'est pas inscrit, puisqu'il a deux indications bien spécifiques et différentes des autres dosages. S'agissant d'une primo inscription, vous devrez vous prononcer dans la seconde indication, en post-syndrome coronaire aigu, bien que le laboratoire ne souhaite pas le remboursement dans cette indication.

Je propose de commencer par l'indication pour laquelle le laboratoire souhaite l'inscription.

Je présente les données disponibles, puis je laisserais intervenir Messieurs Daubert et Gueyffier qui ont fait un rapport sur ces données.

Les données disponibles pour appuyer la demande de XARELTO 2,5 dans l'indication en prévention des événements chez les patients atteints d'une maladie coronarienne ou d'une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques reposent sur une étude de phase III, COMPASS.

Dans l'étude, au total, environ 27 000 patients ont été inclus, et ils ont été randomisés dans trois groupes de traitement différents : rivaroxaban 2,5 fois deux fois par jour + aspirine, rivaroxaban 5 mg deux fois par jour seul ou aspirine 100 mg seule.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 68 ans. Environ 91 % des patients étaient atteints d'une maladie coronarienne. 27 % avaient une maladie artérielle périphérique. 18 % souffraient à la fois des deux pathologies.

Le rivaroxaban en monothérapie 5 mg n'a pas eu d'AMM. Je vais présenter les résultats pour rivaroxaban 2,5, qui a été retenu à l'EMA.

Les résultats disponibles actuellement sont issus uniquement d'une analyse intermédiaire, prévue au protocole, qui a été réalisée après un suivi médian de 22,5 mois. À cette date,

l'incidence du critère principal qui était le premier événement parmi décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral a été plus faible dans le groupe rivaroxaban-aspirine par rapport au groupe aspirine seule. Un événement a été rapporté chez respectivement 4,1 % et 5,4 % des patients, soit une réduction absolue du risque de 1,3 %.

Conformément au protocole, ces résultats démontrant une supériorité de l'association rivaroxaban-aspirine par rapport à l'aspirine seule, cela a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude sur recommandation du comité de suivi. C'étaient des règles prédéfinies dans le protocole.

À cette date de l'analyse intermédiaire, on note par ailleurs que l'incidence des événements hémorragiques dits majeurs selon la classification modifiée de l'ISTH a été supérieure dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg - aspirine par rapport au groupe aspirine seule avec une incidence respective de 3,1 % versus 1,9 %, soit une différence absolue de 1,2 %. Les hémorragies majeures les plus fréquentes ont été les hémorragies gastro-intestinales.

Les saignements mineurs ont également été plus fréquents dans le groupe rivaroxaban 2,5.

Par ailleurs, le bénéfice clinique net, critère utilisé pour apprécier le bénéfice clinique en tenant compte des hémorragies majeures, a été uniquement calculé à titre exploratoire. Je vais laisser les rapporteurs commenter ces données.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup, [REDACTED].

M. le P^r GUEYFFIER.- Cette étude COMPASS compare trois bras, avec une analyse prévoyant, comme cela a été correctement rappelé, à la fois des critères de jugement hiérarchiquement définis avec deux co-critères principaux, l'un d'efficacité et l'autre de sécurité, et trois critères secondaires d'efficacité hiérarchisés. Comme il a été dit, l'étude a été interrompue sur une analyse intermédiaire qui a été parfaitement prévue. Par contre, le plan d'analyse statistique était planifié pour la durée complète de l'étude. Du coup, il n'y avait pas d'ajustement de ce plan d'analyse statistique finale à la situation d'une analyse intermédiaire. Du coup, il était légitime suivant la planification des analyses intermédiaires d'interrompre l'étude, mais du coup, toute la séquence d'analyse hiérarchique planifiée sur une étude complète ne tient plus. Du coup, nous sommes dans une situation où nous pouvons conclure sur le résultat de l'analyse intermédiaire sur le critère de jugement principal mais pas plus.

Si nous nous en tenons aux résultats obtenus à la suite de l'analyse intermédiaire, le bras rivaroxaban seul n'a pas montré de supériorité par rapport au bras aspirine, et le bras rivaroxaban-aspirine a montré une supériorité sur le critère principal avec un risque réduit de 1,3 % de patients qui concernait 1,3 % des patients, donc le nombre de répondeurs, le nombre de patients qui bénéficient en termes de réduction du risque d'accident ischémique était de 1,3 %.

Le critère de sécurité, en parallèle, montrait un surcroît de risque d'hémorragie majeure de 70 % en relatif, donc qui concernait 1,2 % des patients. Les autres critères de jugement ne sont pas

analysables, en particulier le critère de mortalité totale ou le critère de bénéfice net du fait de l'arrêt prématuré de l'étude.

Si nous restons à ce que j'ai résumé de façon très concise, mais pour essayer de ne pas égarer la discussion, il y a une supériorité indiscutable sur les accidents ischémiques, mais il y a aussi, sur un co-critère principal de tolérance d'efficacité, un maléfice numériquement du même ordre : 1,3 % de bénéfice et 1,2 % de maléfice qui s'équilibrent. Nous pouvons discuter sans fin de la qualité de ces critères. Sont-ils strictement équivalents ? Cette discussion risque de nous entraîner très loin.

De mon point de vue, il paraît discutable de dire autre chose que : il y a autant de bénéfice que de maléfice à l'issue des résultats de l'étude. Nous ne pouvons pas conclure sur en moyenne un intérêt du médicament sur cette indication.

Si nous regardons le critère de jugement mortalité totale, on a l'impression qu'il est vraiment en faveur de la stratégie nouvelle, mais sur le plan strictement méthodologiquement rigoureux d'analyse selon une démarche hypothético-déductive, il n'est pas possible de conclure sur ce critère, pour les raisons rappelées en amont.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci François. Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT.- Je vais essayer de compléter le rapport de François qui s'est exprimé en particulier sur les aspects méthodologiques de l'étude. Je reviens sur le contexte clinique, puisque nous en avons peu parlé pour le moment.

L'indication clinique, c'est la maladie athéroscléreuse ou plutôt athérothrombotique stable, c'est-à-dire les suites lointaines d'un accident coronarien, d'un infarctus du myocarde ou encore les patients porteurs d'une artériopathie périphérique...

On sait que ces patients ont un risque résiduel non négligeable en prévention secondaire. On sait qu'ils restent à haut risque d'événement cardiovasculaire majeur. La référence citée est le registre international REACH qui a réuni avec plus de 55 000 patients en ambulatoire suivis prospectivement sur un et quatre ans. À un an, 1,7 % des patients avaient validé le critère composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus, ou AVC ischémiques, qui est en fait le critère primaire d'efficacité de l'étude COMPASS. 4,7 %, c'est intéressant, car quand l'étude a été planifiée, les auteurs ne s'étaient pas trompés, car on se retrouve avec exactement le même pourcentage dans le groupe contrôle de l'étude. Leurs prévisions étaient exactes. 4,7 % des patients avaient validé le critère composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus ou AVC ischémiques, 4,5 % chez les coronariens et 5,4 % chez les patients avec artériopathie périphérique. À quatre ans, 12,2 % des patients avaient eu au moins un événement clinique majeur.

Chez ces patients avec maladie athéroscléreuse stable, le traitement antithrombotique est un des piliers de prise en charge. Le traitement de référence actuel unanimement recommandé est

aspirine seule à la dose de 100 mg ou en cas de contre-indication à l'aspirine, le clopidogrel en monothérapie.

Nous pouvons rappeler qu'il y a eu plusieurs essais de double antiagrégation plaquettaire dans cette population de cet essai qui ont eu des résultats négatifs. Nous restons à un seul antiagrégant plaquettaire. Il n'y a pas de place actuelle pour les anticoagulants oraux. De très nombreux essais cliniques ont été réalisés dans les années 90/2000 avec les AVK, essentiellement dans le post-infarctus mais aussi la maladie vasculaire périphérique, sans qu'il soit possible de démontrer un rapport bénéfice/risque favorable qu'ils soient utilisés à pleine dose ou à faible dose associés à l'aspirine.

L'intérêt potentiel des anticoagulants oraux est reconsidéré par cette étude avec les AOD, présumés avoir un meilleur profil d'efficacité et de sécurité que les AVK. Il n'était pas illogique de tester ces nouveaux anticoagulants dans cette indication.

Les résultats, vous les avez entendus, les limites méthodologiques aussi. Je vous donnerai juste mes conclusions personnelles. Avec une réduction significative de 24 % d'incidence du critère primaire d'efficacité, l'étude COMPASS a montré la supériorité de l'association rivaroxaban à faibles doses-aspirine sur l'aspirine seule pour prévenir les événements ischémiques majeurs chez les patients avec maladie athérothrombotique stable. Mais ce bénéfice a un coût : un surrisque de 70 % des saignements majeurs. Ces résultats posent la question de la balance bénéfice/risque à long terme pour tout traitement antithrombotique continu prescrit en prévention secondaire et qui va potentiellement concerner une très large population. Nous n'en avons pas parlé, mais le laboratoire estime la population cible en France à plus de 1 million d'individus. C'est une population extrêmement importante.

D'un point de vue méthodologique, l'évaluation du rapport bénéfice/risque va bien sûr probablement conditionner notre avis. Cela reste un sujet de controverse. Je déplore personnellement (je ne suis pas le seul) l'absence persistante dans la littérature de définition consensuelle de bénéfice clinique net. Cela fait que chaque nouvelle étude sur un antithrombotique et un anticoagulant en particulier, dont COMPASS, utilise sa propre définition, ce qui n'est pas sans poser problème.

Dans COMPASS, le bénéfice clinique net n'était pas un objectif préspecifié, malheureusement. Un critère exploratoire a fait l'objet d'une analyse a posteriori, critère exploratoire défini par un composite des événements cliniques critiques, mortalité cardiovasculaire, infarctus, AVC et des hémorragies fatales ou non fatales dans un organe critique.

Ce critère a une réelle pertinence clinique, car il associe des événements d'efficacité clinique et de safety de même poids : mortalité cardio-vasculaire et hémorragie d'un côté, événement ischémique non fatal et hémorragie non fatale dans un organe critique de l'autre. Ce critère a une véritable cohérence critique.

4,7 % des patients ont validé ce critère dans le groupe rivaroxaban-aspirine versus 5,9 % dans le groupe aspirine seule. La différence est significative avec un hazard ratio de 0,80 et un intervalle de confiance de 0,91.

Si nous retenons comme valide la définition rétrospective de COMPASS, le rapport bénéfice/risque apparaît favorable pour l'association rivaroxaban-aspirine. Comparé à aspirine seule, l'association réduit le risque absolu de 1,3 % sur une durée moyenne de deux ans, à mettre en balance avec un surrisque absolu de 0,3 % d'hémorragies fatales ou critiques. Sur cette base, il serait logique de donner au rivaroxaban 2,5 mg un SMR important dans l'indication sollicitée, voire, comme c'est une approche thérapeutique tout à fait nouvelle dans cette indication, un ASMR faible.

Si on ne retient pas cette analyse a posteriori (et François s'est exprimé préalablement dessus), et si nous mettons en parallèle les critères primaires d'efficacité et de safety avec tous les saignements majeurs de l'autre, le surrisque hémorragique est de 1,2 %, et la différence favorable en faveur du rivaroxaban disparaît. Le SMR serait alors bien sûr insuffisant.

Je vais vous dire, pour terminer, que je suis assez mal à l'aise avec ce dossier pour les raisons que j'ai dites au départ : nous n'avons pas de définition consensuelle du bénéfice net dans la littérature que chacun accommode à sa sauce en fonction des circonstances.

Pour moi, le critère a posteriori retenu dans l'étude COMPASS est cliniquement pertinent. Il compare d'un côté les accidents hémorragiques majeurs, graves, hémorragies fatales ou hémorragies dans un organe critique, et de l'autre, les événements ischémiques majeurs, qui traduisent l'évolutivité de la maladie qu'on veut freiner avec ce traitement. Cela a quand même un sens clinique, mais j'admets que cette analyse n'était pas prévue a priori.

Je me suis amusé comme cela à reprendre la plupart des grands essais cliniques sur les AOD et à essayer d'appliquer un critère de bénéfice clinique net tel qu'il a été décrit dans d'autres études, telles celles que nous verrons après. Ces essais ont tous obtenu un SMR fort et souvent un ASMR qui n'était pas un ASMR V. Nous arrivons aux mêmes conclusions avec tous ces essais, en particulier dans les essais avec les AOD dans les fibrillations atriales.

J'ai ici l'étude RE-LY avec dabigatran chez des patients en fibrillation atriale. Si nous appliquons ce critère de bénéfice net avec toutes les hémorragies majeures, le bénéfice n'existe plus alors le bénéfice ou critère primaire d'efficacité était très important.

Je suis un peu gêné, mais j'admets que sur un plan méthodologique, il est difficile de retenir ce qui est proposé par COMPASS.

M. le P^r GUEYFFIER. - Désolé, je n'avais pas prévu cela. Pour le parallèle avec les AOD sur la fibrillation auriculaire, si ma mémoire est bonne, ils ont tous SMR important et ASMR V sauf l'apixaban qui a ASMR IV et qui a montré dans une analyse hiérarchique que ce médicament réduisait la mortalité totale. C'est une situation assez nettement différente de celle que nous avons à traiter aujourd'hui en termes de qualité et de rigueur méthodologique.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis sensible au fait que tu dises que nous manquons de définition claire du bénéfique clinique. Ce apparemment, les définitions changent d'un essai à l'autre. Le fondement de ce qui pourrait être bénéfique clinique manque, c'est accident ischémique versus hémorragie. Là, nous l'avons. Nous avons le rapport entre les accidents ischémiques et les hémorragies. Cela peut être considéré, d'une certaine façon. Ce n'est pas aussi homogène, mais ça peut être considéré comme une évaluation du bénéfice clinique.

M. le P^r DAUBERT.- Le problème est de savoir si nous incluons toutes les hémorragies majeures. Les hémorragies majeures sont celles qui nécessitent une admission hospitalière, même si c'est une admission d'une nuit. Dessus, il y a 75 % d'hémorragies digestives dans l'étude COMPASS. Il s'agit d'hémorragies de faible gravité qui n'ont pas eu de conséquence sur le pronostic futur des patients. C'est tout à fait différent des accidents ischémiques qui ont pu être évités, qui sont des accidents définitifs et qui laissent des séquelles.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je suis désolé. Il faudrait qu'on ait une analyse qui montre quelle est la proportion des AVC et des infarctus qui laissent des séquelles et qui n'en laissent pas. Il est loin d'être évident que 100 % des AVC et des infarctus laissent des séquelles. Beaucoup de gens survivent à un AVC ou un infarctus avec zéro séquelle.

Si on part là-dessus, on peut discuter longtemps. On insiste de façon très rigoureuse sur l'importance de la hiérarchie définie a priori et de la nature des critères de jugement définis a priori qui, si nous en restons à la démarche hypothético-déductive, ne permettent aucune conclusion. Comme tu l'as souligné, il y a un critère de bénéfice net mais qui est construit a posteriori. Si on construit des critères a posteriori, on peut rendre toute étude non conclusive finalement conclusive. Nous avons à ce pas mal d'exemples dans la littérature. Ici, c'est extrêmement important.

Mon analyse est qu'il y a un bénéfice net avec une certaine pertinence clinique. La mortalité totale a une certaine pertinence clinique. Cela semble suggérer que ce médicament, ajouté à l'aspirine, pourrait avoir un bénéfice pertinent cliniquement. Mais ce ne sont que des hypothèses. Il n'est pas question pour moi de penser que c'est acquis. Ce sont des hypothèses, car issues d'analyses non planifiées qui ont un risque de conclusion à tort élevé.

M. Le P^r MERCIER.- Nous sommes typiquement dans une balance bénéfice/risque. Est-ce que cette balance évolue avec le temps ? J'imagine que plus nous avançons en âge, plus les risques hémorragiques doivent augmenter, et plus nous avançons en âge, quand nous n'avons pas fait de relève d'infarctus en fonction de l'athérosclérose et des autres médicaments qui proviennent (statines, etc.) le risque diminue. Est-ce que les deux courbes n'évoluent pas avec le temps pour se croiser et changer la balance bénéfice/risque ? Je n'ai pas d'expérience pour cela. Je ne suis qu'un petit pédiatre.

M. le P^r DAUBERT.- Les analyses de sous-groupe faites dans COMPASS, des analyses par tranche d'âge de 10 ans, ne montrant pas de différence significative d'interaction entre l'efficacité clinique (c'était basé sur l'analyse du critère principal d'efficacité) et la tranche d'âge. Nous

savons dans la pratique médicale que plus les patients sont âgés, plus ils ont de comorbidité, plus le risque ischémique est important, mais aussi plus le risque hémorragique augmente.

M. Le P^r MERCIER.- D'où ma question.

M. le P^r GUEYFFIER.- Les facteurs de risque d'hémorragie sont les mêmes que les risques ischémiques. C'est une question intéressante. Les paramètres ne sont pas exactement les mêmes, mais l'espoir n'est pas évident. Les scores pour évaluer le risque ischémique et le risque hémorragique ont à peu près les mêmes composantes.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord avec François Gueyffier sur la définition a priori des critères. Les cardiologues trouvent que l'accident ischémique et l'AVC, c'est grave, mais les gastro-entérologues vont vous dire qu'une hémorragie digestive, on ne sait jamais comment cela va évoluer. Si on ne prend pas a priori, chacun va défendre son point de vue.

M. le D^r ROSENHEIM.- J'allais dire à peu près la même chose. Je n'ai pas souvenir que nous ayons pris en compte dans cette Commission une analyse post-hoc non prévue au protocole. Ce sont des analyses exploratoires qui disent qu'il faudrait faire une nouvelle étude en prenant ce critère de jugement comme critère principal. Nous ne pouvons pas prendre cela en compte. Sinon, nous créerons un précédent dont pourront se prévaloir toutes les firmes et on verrait fleurir toutes les analyses post-hoc.

M. le D^r KOUZAN.- C'est un gros essai, mais le différentiel qu'ils voulaient mettre en évidence est faible, et il n'y a qu'un seul essai. À part dans les maladies orphelines, nous demandons deux essais pour un risque alpha bien inférieur. Est-il traditionnel que dans les grandes études cardiovasculaires, il n'y ait qu'une seule étude et que l'on s'en contente ?

M. le P^r DAUBERT.- C'est une étude monstrueuse. Il y avait 25 500 patients, ce qui compense ses problèmes de nombre.

Ce que nous pouvons reprocher à ce type d'étude est qu'un seul produit ait été testé dans cette indication, rivaroxaban, alors que les autres ne s'y sont pas risqués.

M. le D^r BIRGE.- Dans les études à venir, puisque nous ne pouvons pas faire de sous-groupe a posteriori, ne serait-il pas intéressant de proposer un essai du même genre sur les patients à plus haut risque ischémique ? Bien sûr, si le risque hémorragique augmente en même temps que le risque ischémique, on va tourner en rond, mais il y a des populations qui ont un risque ischémique particulièrement élevé, un LDL qui n'arrive pas à baisser, une hypertension qu'on n'arrive pas à équilibrer...

M. LE PRÉSIDENT.- Dans les études que tu citais, notamment COMPASS, le niveau de risque était de combien ? L'âge des patients était comparable ? Je ne sais plus quel âge ont les patients.

M. le P^r DAUBERT.- Ils avaient un âge moyen de 68 ans. Le niveau de risque du critère combiné était de 4,7 % à un an dans la référence, qui était le registre REACH qui s'est avéré exact, et de 12 % à quatre ans. Effectivement, ce n'est pas un risque considérable. Le pronostic de la maladie coronarienne dans toutes ses formes a considérablement évolué ces dernières années. On se retrouve effectivement avec des niveaux de risques qui ne sont pas du tout ceux que l'on a connus par le passé.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons nous en féliciter.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, mais cela ne dispense pas d'essayer de trouver des solutions.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait, mais il faut essayer de trouver des solutions avec des essais bien verrouillés.

M. le P^r NIAUDET.- A-t-on une idée de la durée d'hospitalisation des patients qui ont des hémorragies ? Cela donnerait une idée de la sévérité de ces hémorragies gastro-intestinales, qui sont les plus fréquentes et qui font basculer. Sinon en termes de décès et en termes d'hémorragie dans des organes presque vitaux, c'est à peu près équivalent.

[REDACTED], pour la HAS.- Je n'ai pas l'information sur le séjour moyen concernant les hémorragies gastro-intestinales. J'ai en tête que pour les hémorragies majeures, ce qui était précisé dans le CSR, c'est que 72 % de ces hémorragies avaient nécessité une hospitalisation d'au moins une nuit. C'est le seul élément que je puisse apporter, mais je peux chercher.

M. le P^r NIAUDET.- La mortalité est la même. Elle n'est pas différente.

M. le P^r GUEYFFIER.- Elle est plus faible.

M. Le P^r THIERRY.- Quelle est la proportion d'Européens dans le registre REACH ?

M. le P^r DAUBERT.- 40 %.

M. Le P^r THIERRY.- Il n'y a pas de différence entre la population américaine et européenne, parce que le taux d'incidence varie du simple au double ?

M. le P^r DAUBERT.- Non.

M. Le P^r THIERRY.- On est sur des écarts du simple au double en termes d'évaluation du risque.

M. le P^r DAUBERT.- Je ne peux pas répondre.

M. LE PRÉSIDENT.- Pas d'autres questions ?

(Réponse négative)

Nous sommes suffisamment éclairés pour voter. Le laboratoire demande un SMR important et un ASMR IV.

Qui vote pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité

Il y a une deuxième indication.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez voté dans la maladie coronarienne. Il y a une autre indication en post-SCA.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, c'est la maladie coronarienne en prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a une autre indication en post-SCA.

M. LE PRÉSIDENT.- Je passe au deuxième point, le syndrome coronarien aigu, indication non revendiquée par le laboratoire. Nous sommes obligés de voter sur cette indication, en soulignant que dans cette indication, le bénéfice sur le critère de jugement principal a été supérieur à l'aspirine seule 6,1 versus 7,4. C'est le même ordre d'idée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous venons de parler indication 1 et vous venez de voter. Il faut discuter de l'indication 2 avant de conclure.

M. LE PRÉSIDENT.- Je te cède la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais relire l'indication non revendiquée par le laboratoire.

Le libellé exact est : « XARELTO, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique seul ou avec de l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques. »

Dans cette indication, les données dont nous disposons sont essentiellement une étude de phase III, ATLAS. Dans cette étude, 15 526 patients âgés en moyenne de 62 ans ont été randomisés dans trois groupes de traitement : un groupe XARELTO 2,5 mg deux fois par jour, un groupe XARELTO 5 mg deux fois par jour et un groupe placebo. Dans ces trois groupes, tous les patients recevaient en plus un traitement antiagrégant plaquettaire, soit de l'aspirine seule, soit l'aspirine + clopidogrel ou ticlopidine.

Concernant les patients inclus dans l'étude, 24 % étaient inclus en raison d'un angor instable. Dans 26 % des cas, il s'agissait d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, et

pour 50 % des cas, il s'agissait d'hospitalisation pour syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST.

Parmi les patients sous double antiagrégant plaquettaire, quasiment 99 % recevaient du clopidogrel en plus de l'aspirine. Là, vu que l'AMM a été uniquement octroyée au dosage XARELTO 2,5, je présenterai uniquement les résultats relatifs à ce dosage.

Après une durée médiane de 13 mois de traitement, l'incidence du critère de jugement principal d'efficacité (survenue du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) a été plus faible chez les patients recevant du rivaroxaban par rapport au groupe placebo avec une incidence respective de 6,1 % versus 7,4 % soit une réduction absolue de 1,3 % du risque d'événement.

Conformément au protocole, une analyse séquentielle hiérarchisée a été réalisée pour les critères secondaires. La fréquence de survenue du premier des critères secondaires d'efficacité, critère composite associant décès toutes causes, infarctus du myocarde ou AVC, a été davantage réduite dans le groupe rivaroxaban 2,5 que sous placebo. En revanche, pour le critère suivant qui était le bénéfice clinique net qui associait le critère principal efficacité et le critère principal de tolérance qui était les hémorragies majeures non liées à un pontage, celui-ci n'a pas mis en évidence de différence entre deux groupes de traitement. Cela conduit à l'interruption de l'analyse statistique des autres critères prévus dans la hiérarchie.

Concernant le risque de saignements majeurs non liés à un pontage, critère principal de jugement de la tolérance, ils ont été plus fréquents dans le groupe rivaroxaban 2,5 que dans le groupe placebo. Il a été observé une incidence de 1,3 % de ces hémorragies majeures dans le groupe recevant rivaroxaban versus 0 % dans l'autre groupe.

Au vu des résultats, à l'EMA, les résultats ont été discutés. Le CHMP a souhaité identifier une population pour laquelle le bénéfice clinique de XARELTO 2,5 serait cliniquement le plus pertinent. Après différentes analyses post-hoc, il a été décidé de n'octroyer l'AMM à XARELTO que dans une population plus restreinte que la population totale incluse dans l'étude, à savoir les patients qui avaient une élévation des biomarqueurs cardiaques sans antécédent d'AVC ou d'AIT. Cette sous-population qui a l'AMM représente environ 80 % de la population totale de l'étude incluse initialement. Les résultats dans cette population, issus d'analyses post-hoc, étaient globalement similaires à ceux observés dans la population totale.

M. LE PRÉSIDENT. - Je vous cède la parole, François et Jean-Claude.

M. le P^r GUEYFFIER. - Je résume ce qui me paraît le plus important à l'issue de l'étude ATLAS : nous n'avons aucun doute sur le fait que l'adjonction de rivaroxaban, quelle que soit la dose, à de l'aspirine réduit le risque ischémique (résultats obtenus chez 15 526 patients). La réduction en absolu du critère de jugement principal sur les deux groupes a été de 1,8 % mais au prix d'une augmentation des hémorragies majeures selon le critère de jugement principal de tolérance dans cette étude (hémorragies majeures non liées à un pontage) qui montrait un surcroît de risque de 1,5 %, très significatif. L'équilibre 1,8 contre 1,5 % explique peut-être que

le laboratoire n'est pas jugé utile de soumettre le dossier à la Commission de la Transparence depuis plusieurs années.

M. le P^r DAUBERT.- Je vais lire ma conclusion qui est brève : prescrit dans les suites semi-précoces d'un syndrome coronaire aigu, le rivaroxaban 2,5 mg réduit significativement le risque combiné d'événement ischémique, en particulier la mortalité cardiovasculaire au prix d'un surrisque conséquent (multiplié par trois) d'hémorragie majeure. Le bénéfice clinique net, cette fois-ci évalué comme objectif secondaire hiérarchisé, n'est pas statistiquement significatif.

En conséquence, nous proposons d'attribuer au rivaroxaban 2,5 mg dans cette indication un SMR insuffisant.

J'ajouterai que nous avons parlé des autres études avec les autres anticoagulants directs des autres indications dans cette indication syndrome coronaire aigu. Il y a une autre étude, numériquement très importante, faite avec l'apixaban exactement sur la même période sur les mêmes patients, qui a été interrompue au bout de huit mois pour un excès d'accident hémorragique et une efficacité clinique non démontrée.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans nier l'existence d'une efficacité clinique, le bilan ne paraît pas en faveur de cette association.

Quelqu'un souhaite poser une question ? Nous sommes dans un cas de figure un peu comparable au cas de figure précédent. D'ailleurs le laboratoire n'a pas revendiqué d'indication dans le syndrome coronarien aigu.

Des questions ?

(Réponse négative)

Nous pouvons passer au vote.

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : Unanimité.

Merci beaucoup. Nous passons au dossier suivant. Je vous laisse sous la présidence de Françoise. Je vous quitte prématurément.

